

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ketifexin 25 mg granule pentru soluție orală în plic

Ketifexin 50 mg granule pentru soluție orală în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ketifexin 25 mg granule pentru soluție orală în plic

Fiecare plic conține ketoprofen 25 mg, echivalent cu lizinat de ketoprofen 40 mg.

Ketifexin 50 mg granule pentru soluție orală în plic

Fiecare plic cu două compartimente conține ketoprofen 50 mg, echivalent cu lizinat de ketoprofen 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Plic cu granule pentru soluție orală.

Granule de culoare albă sau gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ketifexin este indicat pentru tratamentul simptomatic și de scurtă durată al durerilor ușoare până la moderate, cum ar fi:

- dureri de cap
- dureri de dinți
- dureri menstruale (dismenoree)
- dureri provocate în urma unor entorse și luxații ușoare.

Ketifexin este indicat pentru adulți și adolescenții cu vârsta peste 16 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum atunci când se utilizează cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă perioadă necesară pentru ameliorarea simptomelor (vezi pct. 4.4).

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani

- 25 mg ketoprofen, de 1-3 ori pe zi sau
 - 50 mg ketoprofen, de 1-2 ori pe zi
- (echivalent cu lizinat de ketoprofen 40 mg de 1-3 ori pe zi sau lizinat de ketoprofen 80 mg de 1-2 ori pe zi).

Intervalul dintre administrarea dozelor nu trebuie să fie mai mic de 8 ore.

Vârstnici

Doza trebuie stabilită atent de către medic, care poate reduce dozele indicate mai sus, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Ketifexin nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

Numai pentru administrare pe termen scurt.

La adolescenții cu vârsta peste 16 ani, în cazul în care tratamentul cu acest medicament trebuie continuat mai mult de 3 zile sau dacă simptomele se agravează, este necesar un consult medical.

La adulții cu febră, în cazul în care tratamentul cu acest medicament trebuie continuat mai mult de 3 zile sau mai mult de 5 zile pentru durere fără febră sau dacă simptomele se agravează, este necesar un consult medical.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, se recomandă reducerea dozei inițiale și menținerea acestor pacienți pe doza minimă eficientă (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, utilizarea ketoprofenului este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă reducerea dozei inițiale și menținerea acestor pacienți pe doza minimă eficientă. Ajustarea individuală a dozei trebuie luată în considerare numai după stabilirea unei bune tolerabilități a dozei inițiale. Funcția renală trebuie monitorizată (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență renală severă, utilizarea ketoprofenului este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Administrare orală.

Ketifexin 25 mg granule pentru soluție orală în plic

Prin deschiderea unui plic se obține o doză de 25 mg ketoprofen (echivalent cu lizinat de ketoprofen 40 mg).

Ketifexin 50 mg granule pentru soluție orală în plic

Prin deschiderea plicului de-a lungul liniei cu indicația "jumătate de doză", se obține o doză de 25 mg ketoprofen (echivalent cu lizinat de ketoprofen 40 mg).

Prin deschiderea plicului de-a lungul liniei cu indicația “doză întreagă”, se obține o doză de 50 mg ketoprofen (echivalent cu lizinat de ketoprofen 80 mg).

Pentru prepararea soluției orale, vezi pct. 6.6.

Soluția trebuie administrată în timpul meselor.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la acid acetilsalicilic (AAS) sau alte AINS sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Această afirmație include și antecedentele de reacții de hipersensibilitate, cum sunt bronhospasm, crize de astm bronșic, rinită, urticarie sau alte reacții de tip alergic la ketoprofen, acid acetilsalicilic (AAS) sau alte AINS.
La astfel de pacienți au fost semnalate reacții anafilactice severe, rar letale (vezi pct. 4.8).
- Antecedente de astm bronșic
- Ulcer gastro-duodenal activ sau orice antecedente de sângerare, ulcerație sau perforație gastro-intestinală
- Boala Crohn sau colită ulcerativă
- Insuficiență cardiacă severă
- Insuficiență hepatică severă
- Insuficiență renală severă
- Diateză hemoragică
- În al treilea trimestru de sarcină

Ketoprofen nu trebuie administrat la pacienții cu risc gastro-intestinal crescut, cum sunt vârstnicii și pacienții care utilizează anticoagulante, antitrombotice, corticosteroizi, alte AINS sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (vezi și pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai reduse doze eficiente, pe cea mai scurtă perioadă necesară pentru combaterea simptomelor (vezi pct. 4.2 și paragrafele de mai jos referitoare la riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare).

Utilizarea ketoprofenului în terapie combinată cu AINS care conțin inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2 trebuie evitată.

Sângerări, ulcerații și perforații gastro-intestinale (GI): sângerări, ulcerații și perforații GI, care pot fi letale, au fost raportate la toate AINS, în diverse momente ale tratamentului, cu sau fără simptome prevestitoare sau antecedente de afecțiuni GI grave.

Anumite dovezi epidemiologice indică o posibilă asociere a ketoprofenului cu un risc crescut de toxicitate gastro-intestinală gravă, comună și altor AINS, în special la doze mari (vezi și pct. 4.3).

La pacienții tratați concomitent cu alte medicamente care pot crește riscul de ulcerație sau sângerare, cum ar fi corticosteroizii administrați oral, anticoagulantele precum warfarina, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau medicamente antitrombotice precum acidul acetilsalicilic (AAS) sau nicorandil trebuie luate măsuri de precauție (vezi pct. 4.5).

Riscul de sângerare, ulcerăție sau perforație GI este mai mare la creșterea dozelor de AINS în cazul pacienților cu antecedente de ulcer, în special dacă au fost complicații cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3), precum și la vârstnici. La acești pacienți tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză disponibilă. La aceștia, dar și la pacienții care necesită administrarea concomitentă de acid acetilsalicilic în doză redusă sau alte medicamente cu potențial de creștere a riscului gastro-intestinal, trebuie avut în vedere tratamentul combinat cu medicamente cu efect protector (de exemplu misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerările gastro-intestinale), mai ales în fazele inițiale ale tratamentului.

Vârstnici: pacienții vârstnici au o frecvență mai mare a reacțiilor adverse la AINS, în special a sângerărilor și perforației gastro-intestinale, care pot fi letale.

În caz de producere a sângerării sau ulcerăției GI la pacienții tratați cu ketoprofen, tratamentul trebuie oprit.

Foarte rar s-au raportat reacții cutanate grave, unele dintre ele fiind letale, inclusiv dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții prezintă un risc mai mare de astfel de reacții pe parcursul tratamentului, în majoritatea cazurilor debutul reacției producându-se în prima lună de tratament. Administrarea de ketoprofen trebuie oprită la primele semne de erupție cutanată, leziuni ale mucoaselor sau a altor semne de hipersensibilitate.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea unor AINS (în special în doze mari și în caz de tratament pe termen lung) poate fi asociată cu un risc crescut de evenimente arteriale trombotice (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele sunt insuficiente pentru a exclude un astfel de risc pentru ketoprofen.

Un risc crescut pentru evenimente trombotice arteriale a fost, de asemenea, raportat la pacienții tratați cu AINS nonacetilsalicilice pentru dureri perioperatorii în chirurgia de bypass coronarian (CABG).

Copii și adolescenți

La unii copii și adolescenți tratați cu lizat de ketoprofen s-au raportat sângerări gastro-intestinale, ocazional severe, și ulcer (vezi pct. 4.8). Prin urmare, medicamentul trebuie administrat sub atență supraveghere medicală, iar medicul trebuie să evalueze condițiile de tratament în funcție de fiecare caz în parte.

Acest medicament nu este destinat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 16 ani.

Precauții

La debutul tratamentului trebuie monitorizată funcția renală la pacienții cu insuficiență cardiacă, ciroză și nefroză, la pacienții tratați cu diuretice, la pacienții cu insuficiență renală cronică, îndeosebi la pacienții vârstnici. La acești pacienți administrarea de ketoprofen poate induce o reducere a fluxului sanguin renal din cauza inhibării prostaglandinei, ducând la decompensare renală.

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată trebuie manifestată prudență, deoarece au fost raportate retenție de lichide și edem asociate cu tratamentul AINS.

Mascarea simptomelor infecțiilor subiacente

Ketoprofenul poate masca simptomele infecției, ceea ce poate duce la inițierea întârziată a tratamentului adecvat și, prin urmare, la agravarea infecției. Acest aspect a fost observat în pneumonia bacteriană comunitară și în complicațiile bacteriene ale varicelei. Atunci când se administrează ketoprofen pentru febră sau pentru ameliorarea durerilor provocate de o infecție, se recomandă monitorizarea infecției. În ambulator, pacientul trebuie să ceară sfatul unui medic dacă simptomele persistă sau se agravează.

La pacienții cu rezultate anormale la testele hepatice sau cu antecedente de boli hepatice, trebuie verificate periodic valorile serice ale transaminazelor, în special în caz de tratament pe termen lung. Dacă se observă o creștere semnificativă a acestor parametri, tratamentul trebuie întrerupt.

Rareori după administrarea de ketoprofen s-au semnalat cazuri de icter și hepatită.

Utilizarea AINS la femei poate afecta fertilitatea (vezi pct. 4.6).

Pacienții cu astm bronșic asociat cu rinită cronică, sinuzită cronică și/sau polipoză nazală prezintă risc mai mare de alergii la acid acetilsalicilic și/sau AINS decât restul populației. Administrarea acestui medicament poate declanșa crize de astm bronșic sau bronhospasm, în special la pacienții cu alergii la acid acetilsalicilic sau AINS (vezi pct. 4.3).

Poate apărea hiperkaliemie, în special la pacienții cu boli subiacente precum diabet zaharat, insuficiență renală și/sau pacienții care iau concomitent tratament cu medicamente care economisesc potasiul (vezi pct. 4.5). Nivelul de potasiu trebuie monitorizat în aceste circumstanțe.

Ca în cazul tuturor AINS, tratamentul trebuie atent monitorizat la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, diagnostic de cardiopatie ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară, iar la pacienții cu factori de risc de boală cardiovasculară (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) este necesară evaluarea înainte de începerea tratamentului pe termen lung.

Dacă apar tulburări de vedere, cum ar fi încețoșarea vederii, tratamentul trebuie întrerupt.

Ketifexin conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrări concomitente nerecomandate

Alte AINS (inclusiv inhibitorii selectivi de ciclooxigenaza-2) și salicilați în doze mari
Risc crescut de ulcerări și sângerare gastro-intestinală (GI).

Anticoagulante (heparină și antagoniști ai vitaminei K [de exemplu warfarină], antiagregante plachetare [de exemplu ticlopidină, clopidogrel], inhibitori de trombină [de exemplu dabigatran], inhibitori direcți ai factorului Xa [de exemplu apixaban, rivaroxaban, edoxaban])

Risc crescut de sângerare (vezi pct. 4.4). În cazul în care tratamentul concomitent nu poate fi evitat, este necesară supravegherea atentă a pacientului.

Litiu

Risc de creștere a concentrației plasmatice a litiului, uneori atingând valori toxice, din cauza diminuării excreției renale a litiului. Dacă este necesar, după tratamentul cu AINS trebuie supravegheată atent concentrația plasmatică a litiului și ajustate dozele.

Metotrexat în doze de 15 mg/săptămână sau mai mari

Risc crescut de toxicitate a metotrexatului, în special dacă este administrat în doze mari (≥ 15 mg/săptămână), probabil din cauza dislocării metotrexatului legat de proteine plasmatice și diminuării eliminării pe cale renală.

Hidantoine (de exemplu fenitoină) și sulfonamide

Efectele toxice ale acestor substanțe pot fi exacerbate.

Administrații concomitente ce necesită măsuri de precauție

Medicamentele și categoriile terapeutice care pot promova hiperkaliemia (adică, sarea cu potasiu, diureticele care economisesc potasiul, inhibitorii ECA și antagoniștii angiotensinei II, AINS, heparinele (cu greutate moleculară mică sau nefracționate), ciclosporină, tacrolimus și trimetoprim)

Riscul de hiperkaliemie poate fi sporit atunci când medicamentele menționate mai sus sunt administrate concomitent.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II

La pacienții cu insuficiență renală (de exemplu pacienții deshidratați sau vârstnici), tratamentul concomitent cu IECA sau antagonist al receptorilor angiotensinei II și cu medicamente care inhibă ciclooxygenaza poate exacerba deteriorarea funcției renale, putând duce la insuficiență renală acută.

Corticosteroizi

Risc crescut de ulcerare sau sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Diuretice

Pacienții și, în special, cei deshidratați tratați cu diuretice prezintă risc crescut de a dezvolta insuficiență renală, ca urmare a unei diminuări a fluxului sanguin renal, cauzată de inhibarea sintezei prostaglandinelor. Înainte de inițierea tratamentului concomitent, acești pacienți trebuie rehidratați, iar funcția renală trebuie monitorizată atunci când se începe tratamentul (vezi pct. 4.4).

Metotrexat în doze mai mici de 15 mg/săptămână

În primele săptămâni de tratament concomitent, trebuie verificată săptămânal hemoleucograma. În cazul în care are loc vreo modificare a funcției renale sau pacientul este vârstnic, verificarea trebuie efectuată mai des.

Pentoxifilină

Riscul de sângerare este crescut. Sunt necesare verificări clinice mai dese și monitorizarea timpului de sângerare.

Tenofovir

Administrarea concomitentă de fumarat de tenofovir disoproxil și AINS poate crește riscul de insuficiență renală.

Nicorandil

Administrarea concomitentă a nicorandilului și AINS poate crește riscul complicațiilor grave, cum ar fi ulcerarea gastro-intestinală, perforarea și hemoragia (vezi pct. 4.4).

Glicozide cardiace

AINS pot agrava insuficiența cardiacă, reduce rata de filtrare glomerulară și crește concentrația plasmatică de glicozide. Cu toate acestea, nu s-a demonstrat o interacțiune farmacocinetică între ketoprofen și digoxină.

Zidovudină

Risc de toxicitate eritocitară crescută, din cauza acțiunii asupra reticulocitelor, cu anemie severă apărută la o săptămână după începerea tratamentului cu AINS. Hemoleucograma și determinarea reticulocitelor trebuie verificate timp de 1-2 săptămâni după începerea tratamentului cu lizinat de ketoprofen.

Sulfoniluree

AINS pot crește efectul hipoglicemic al sulfonilureelor, prin deplasarea lor de pe situsurile de legare de proteinele plasmatiche.

Administrații concomitente de care trebuie să se țină cont

Medicamente antihipertensive (beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice)

Risc de diminuare a eficacității medicamentelor antihipertensive (inhibarea prostaglandinelor vasodilatatoare de către AINS).

Ciclosporină, tacrolimus

Risc de creștere a efectelor nefrotoxice, în special la pacienții vârstnici.

Probenecid

Administrarea concomitentă de probenecid poate diminua în mod pronunțat clearance-ul plasmatic al ketoprofenului.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

Risc crescut de sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Medicamente trombolitice

Risc crescut de sângerare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate avea efecte adverse asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. Datele studiilor epidemiologice sugerează un risc crescut de avort și malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor de sinteză a prostaglandinelor la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se poate considera că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. Studiile la animale au demonstrat că administrarea unui inhibitor de sinteză a prostaglandinelor duce la o creștere a pierderii pre și post-implantare și mortalitate embrion-fetală. În plus, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor de sinteză a prostaglandinelor în timpul perioadei de organogeneză, s-a raportat creșterea incidenței diferitelor malformații, inclusiv cele cardiovasculare.

Începând cu a 20-a săptămână de sarcină, administrarea ketoprofenului poate provoca oligohidramnios rezultat prin disfuncția renală fetală. Acesta poate să apară la scurt timp după inițierea tratamentului și este de obicei reversibil la întreruperea tratamentului. În plus, au existat raportări de constricție a ductului arterial în urma tratamentului pe parcursul celui de-al doilea trimestru de sarcină, dintre care majoritatea s-au rezolvat după încetarea tratamentului. Prin urmare, în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ketoprofenul nu trebuie administrat decât dacă este neapărat necesar. Dacă se administrează ketoprofen la o femeie care intenționează să rămână gravidă sau în timpul primului sau celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie menținută cât mai mică și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil.

Monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și constricția ductului arterial trebuie luată în considerare după expunerea la ketoprofen timp de câteva zile, începând cu săptămâna 20 de sarcină. Tratamentul cu ketoprofen trebuie întrerupt dacă se constată oligohidramnios sau constricție a ductului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină toți inhibitorii de sinteză a prostaglandinelor pot expune:

- fătul la:
 - toxicitate cardiopulmonară (constricția/închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară)
 - disfuncție renală (a se vedea mai sus)
- mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:
 - posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect anti-agregant care poate avea loc chiar și la doze foarte mici
 - inhibarea contracțiilor uterine, care determină întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, ketoprofenul este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

Alăptarea

Nu există date disponibile privind excreția ketoprofenului în laptele matern. Ketoprofenul nu este recomandat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Administrarea de AINS la femei poate afecta fertilitatea și nu se recomandă la femeile care intenționează să rămână gravide. La femeile care au probleme de concepție sau care sunt supuse investigațiilor privind infertilitatea, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu AINS.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ketifexin nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pacienții trebuie să fie atenționați asupra unor posibile reacții adverse precum somnolență, amețelă, convulsii sau tulburări de vedere și trebuie să evite să conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă apar aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt tulburările gastro-intestinale. Pot să apară ulcer peptic, perforații sau hemoragii gastro-intestinale, uneori letale, în special la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4). După administrarea de AINS, au fost raportate greață, vărsături, diaree, meteorism, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, agravare a colitei sau a bolii Crohn preexistente (vezi pct. 4.4). Gastrita a fost raportată mai puțin frecvent.

În studiile clinice care au inclus sugari și copii au fost raportate reacții precum vărsături, diaree și hipersensibilitate.

Clasificarea frecvenței estimate:

Foarte frecvente (1/10); frecvente (1/100 și $\leq 1/10$); mai puțin frecvente (1/1000 și $\leq 1/100$); rare (1/10000 și $\leq 1/1000$); foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Au fost raportate următoarele reacții adverse la ketoprofen la adulți.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie hemoragică		Agranulocitoză, trombocitopenie, Insuficiență a funcției măduvei osoase, anemie hemolitică, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacții anafilactice (inclusiv șoc), edem la nivelul gurii
Tulburări metabolice și de nutriție					Hiponatremie, hiperkaliemie (vezi pct. 4.4)
Tulburări psihice					Confuzie, tulburări ale dispoziției, excitabilitate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeală, somnolență, vertij	Parestezii	Dischinezie, sincopă	Meningită aseptică, convulsii, disgeuzie
Tulburări oculare			Vedere încețoșată (vezi pct. 4.4)		Edem periorbital
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace					Insuficiență cardiacă, Palpitații, fibrilație atrială
Tulburări vasculare				Hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială, vasodilatație, tahicardie, vasculită (inclusiv vasculita leucocitoclastică)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Astm bronșic	Edem laringian	Bronhospasm (în special la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid acetilsalicilic și alte AINS), rinită, dispnee, laringospasm
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie, greață, dureri abdominale, vărsături	Constipație, diaree, meteorism, gastrită	Stomatită, ulcer peptic		Exacerbare a colitei și a bolii Crohn, hemoragie și perforație gastro-intestinală, pancreatită, febră
Tulburări hepatobiliare			Hepatită, Creștere a concentrației plasmaticice a transaminazelor , bilirubinemie crescută din cauza hepatitei		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată, prurit			Reacție de fotosensibilitate, alopecie, urticarie, angioedem, erupții buloase care includ sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică, pustuloză exantematoasă generalizată acută, eritem, exantem, erupții maculopapulare, dermatită
Tulburări renale și ale căilor urinare				Hematurie	Insuficiență renală acută, nefrită tubulointerstițială, sindrom nefrotic, rezultate anormale ale testelor funcției renale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem, oboseală		Astenie, edem facial	
Investigații diagnostice			Creștere în greutate		

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează existența unui risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic acut și accident vascular cerebral) asociate cu utilizarea unor AINS (în special în doze mari și în tratamentul de lungă durată) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Au fost raportate cazuri de supradozaj la doze de până la 2,5 g ketoprofen. În majoritatea cazurilor, simptomele observate au fost benigne și limitate la letargie, somnolență, greață, vărsături și dureri epigastrice.

Abordare terapeutică

Nu există antidot specific în caz de supradozaj cu ketoprofen.

În caz de supradozaj marcat, pacientul trebuie dus imediat la spital. Conținutul gastric trebuie evacuat rapid.

Trebuie instituit un tratament simptomatic și măsuri generale de susținere pentru a compensa deshidratarea, monitorizarea excreției urinare și corectarea acidozei, dacă există.

Funcțiile renală și hepatică trebuie supravegheate atent. Dacă apare insuficiența renală, poate fi utilizată hemodializa pentru eliminarea substanței active din sistemul circulator.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați ai acidului propionic, codul ATC: M01AE03

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al AINS constă în reducerea sintezei prostaglandinelor prin inhibarea enzimei ciclooxigenază.

Se poate observa o inhibare a transformării acidului arahidonic în endoperoxizii ciclici PGG₂ și PGH₂, precursori ai prostaglandinelor PGE₁, PGE₂, PGF₂ și PGD₂ și ai prostacilinei PGI₂ și tromboxanilor (TxA₂ și TxB₂). De asemenea, inhibarea sintezei prostaglandinelor poate interacționa cu alți mediatori, cum ar fi kininele, cauzând o acțiune indirectă, care va completa acțiunea directă.

Efecte farmacodinamice

Lizinatul de ketoprofen este sarea de lizină a acidului 2-(3-benzoilfenil) propionic, având activitate analgezică, antiinflamatoare și antipiretică, aparținând clasei medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Ketoprofen sub formă de lizinat este mai solubil decât ketoprofenul sub formă de acid.

Lizinatul de ketoprofen are un efect analgezic marcat, fiind corelat atât cu efectul antiinflamator cât și cu un efect central. Lizinatul de ketoprofen exercită activitate antipiretică fără a interacționa cu procesele normale de termoreglare.

Manifestările inflamatoare dureroase sunt eliminate sau ameliorate, asigurând mobilitatea articulară.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lizinatul de ketoprofen are solubilitate mai mare față de ketoprofenul sub formă de acid.

Absorbție

Forma farmaceutică de granule pentru soluție orală permite ingerarea substanței active aflate în soluția apoasă. Aceasta determină o creștere rapidă a concentrațiilor plasmatice și atingerea rapidă a concentrației plasmatice maxime. Acest proces se manifestă clinic printr-un debut mai rapid și creșterea intensității efectului analgezic și antiinflamator.

Distribuție

Administrarea de doze repetate nu modifică cinetica medicamentului și nu produce acumularea acestuia.

Ketoprofenul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 95-99%.

După administrarea sistemică, s-au detectat concentrații semnificative de ketoprofen în țesutul tonsilar și în lichidul sinovial.

Metabolizare

Ketoprofenul este metabolizat extensiv: 60-80% din substanța activă administrată sistemic se regăsește în urină sub formă de metaboliți.

Eliminare

Eliminarea este rapidă și se produce în special pe cale renală: 50% din substanța activă administrată sistemic este excretată în urină în interval de 6 ore.

Copii și adolescenți

Profilul cinetic la copii nu diferă de cel al adulților.

5.3 Date preclinice de siguranță

După administrarea orală, doza letală LD₅₀ de lizinat de ketoprofen la șobolani și șoareci a fost de 102 și respectiv 444 mg/kg, reprezentând echivalentul multiplicat de 30-120 ori al dozei active antiinflamatoare și analgezice la animale. După administrare intraperitoneală, doza letală LD₅₀ de lizinat de ketoprofen a fost 104 mg/kg la șobolan și de 610 mg/kg la șoarece.

La șobolan, câine și maimuță, tratamentul pe cale orală prelungit cu lizinat de ketoprofen la doze egale sau mai mari decât dozele terapeutice recomandate nu a provocat apariția de efecte toxice. La doze mari au fost raportate modificări gastro-intestinale și renale care pot fi atribuite reacțiilor adverse necunoscute provocate la animale de antiinflamatoarele nesteroidiene.

Într-un studiu prelungit privind toxicitatea efectuat la iepure cu administrare orală sau rectală, s-a dovedit că ketoprofen este mai bine tolerat după administrarea rectală, față de administrarea orală.

Într-un studiu privind toleranța efectuat la iepuri cu administrare intramusculară, lizinatul de ketoprofen a fost bine tolerat.

Lizinatul de ketoprofen nu s-a dovedit mutagen la testele de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*.

Studiile de carcinogenitate cu ketoprofen efectuate la șoareci și șobolani au indicat absența efectelor carcinogene.

În ceea ce privește toxicitatea și teratogenitatea embrio-fetală a AINS la animale, vezi pct. 4.6.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Povidonă
Aromă de mentă (conține maltodextrină și gumă de acacia)
Clorură de sodiu
Zaharină sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat după preparare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ketifexin 25 mg granule pentru soluție orală în plic

Ketifexin este ambalat în plicuri din hârtie/aluminiu/PE și cutie din carton.

Mărimi de ambalaj: cutii cu 12 și 15 plicuri.

Ketifexin 50 mg granule pentru soluție orală în plic

Ketifexin este ambalat în plicuri cu două compartimente din hârtie/aluminiu/PE și cutie din carton.

Mărimi de ambalaj: cutii cu 6, 8 și 10 plicuri cu două compartimente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Ketifexin 25 mg granule pentru soluție orală în plic

Se golește conținutul unui plic în jumătate de pahar cu apă (50 ml) și se amestecă bine timp de 30 de secunde, până când se dizolvă toate granulele.

Ketifexin 50 mg granule pentru soluție orală în plic

Se golește conținutul unui plic într-un pahar cu apă (100 ml) și se amestecă bine timp de 30 de secunde, până când se dizolvă toate granulele.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15150/2023/01-02

15151/2023/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023